

Katrien Verhoeven, Philippe De Wilde, Bruce Poppe, Anne De Paepe en Geert Crombez

De relatie tussen genetisch onderzoek, psychologisch welbevinden en medisch handelen: een vragenlijststudie bij vrouwelijke en mannelijke presymptomatische dragers en niet-dragers van een *BRCA*-genmutatie.

De eerste en de laatste auteur zijn werkzaam bij het Departement Experimenteel-Klinische en Gezondheidspsychologie, Universiteit Gent, de andere auteurs bij het Centrum Medische Genetica, Universitair Ziekenhuis Gent.

Correspondentieadres: Katrien Verhoeven, Departement Experimenteel-Klinische en Gezondheidspsychologie, Universiteit Gent, Henri Dunantlaan 2, 9000 Gent

E-mailadres: kat.verhoeven@ugent.be

SUMMARY

The relationship between genetic testing, psychological well-being and surveillance behavior: a questionnaire study in presymptomatic female and male BRCA carriers and non-carriers.

Many researchers have investigated the impact of BRCA gene testing on psychological well-being, but results are equivocal. Heterogeneous findings may point to the role of influencing factors. The current questionnaire study investigates the relationship between genetic testing, psychological well-being, and surveillance behavior. The role of sex, age, SES, carrier status, time since testing, number of children, and coping is examined. The research sample consists of 119 presymptomatic BRCA mutation carriers and non-carriers ($M_{age}=41.71, SD=11.05$). Results indicated that genetic testing is related to psychological wellbeing over time. Women report more distress than men, carriers more than non-carriers. Coping at the moment of the genetic testing also influences psychological well-being over time. The more people used an emotion-oriented and problem-oriented coping style at the moment of testing, the lower their psychological wellbeing over time. Results furthermore indicated that surveillance behavior is predicted by sex, carrier status, number of children and problem-oriented coping. Carrier status is the only predictor of prophylactic surgery. Results of this study may contribute to the identification of persons at-risk for lower levels of psychological well-being and surveillance behavior.

Inleiding

De ontdekking van twee borstkankergelateerde genen (*BRCA1* en *BRCA2*) betekende een grote vooruitgang in het onderzoek naar erfelijke predispositie van borst- en ovariumkanker (Miki et al., 1994; Tavtigian et al., 1996; Wooster & Stratton, 1995). Vanaf dan was het mogelijk om binnen families met een *BRCA*-genmutatie het risico op kanker accurater in te schatten. Draggers van deze mutaties hebben een verhoogd risico op een specifiek spectrum van tumoren. Bij vrouwelijke *BRCA*-genmutatie dragers stijgt het risico op borstkanker van 10% tot 50 à 85% en het risico op ovariumkanker van 2% tot 20 à 60%; er is ook een licht verhoogd risico op darmkanker (Antoniou et al., 2003; Dougall et al., 2009; Fasouliotis & Schenker, 2000; Ford et al., 1998). Mannelijke dragers van een *BRCA1*-mutatie hebben een licht verhoogd risico op darm- en prostaatkanker; bij een *BRCA2*-mutatie is er ook een licht verhoogd risico op borstkanker (Fasouliotis & Shenker, 2000). Bij niet-dragers is het risico om kanker te ontwikkelen gelijk aan het populatierisico.

Eens het risico op kanker ingeschat is, kan deze informatie aangewend worden om een opvolgingsbeleid uit te stippelen. Bij dragers bestaat dit voornamelijk uit een intensieve screening (Burke et al., 1997; Scheuer et al., 2002). Draggers kunnen eveneens opteren voor een preventieve verwijdering van de eierstokken en eileiders (salpingo-ovariëctomie), wat het risico op ovariumkanker met 96% kan verminderen (Rebbeck et al., 2002), of het preventief verwijderen van de borsten (mastectomie), wat het risico op borstkanker met meer dan 90% kan reduceren (Hartmann et al., 2001; Van Sprundel et al., 2005). Genetisch onderzoek is eveneens van belang om het risico op overerving van de mutatie door nakomelingen in te schatten, dewelke bij dragerschap geschat wordt op 50%, en uitgesloten is bij niet-dragerschap.

De impact van genetisch onderzoek is niet te onderschatten. Dragerschap houdt immers onzekerheid in, aangezien niet met zekerheid gesteld kan worden of en wanneer de kanker zich zal ontwikkelen (Baum, Friedman, & Zakowski, 1997; Lerman, 1997). Bij niet-dragerschap betekent het echter niet dat de kanker zich nooit zal ontwikkelen, aangezien het kankerrisico gelijk is aan het populatierisico. Sommige studies tonen aan dat genetisch onderzoek gepaard gaat met specifieke zorgen en emotioneel ongemak (Audrain et al., 1997; Kash, Holland, Halper, & Miller, 1992; Lodder et al., 2001a). Verscheidene studies wijzen daarbij op meer emotioneel ongemak bij dragers dan bij niet-dragers (Croyle, Smith, Botkin, Baty, & Nash, 1997; Lodder et al., 2001a; Smith et al., 2008; Tercyak et al., 2001; Watson et al., 2004). Andere studies vinden echter geen invloed van genetisch onderzoek op het psychologisch welbevinden, of rapporteren zelfs een positieve invloed (Braithwaite, Emery, Walter, Provost, & Sutton, 2006; Butow, Lobb, Meiser, Barratt, & Tucker, 2003; Coyne, Benazon, Gaba, Calzone, & Weber, 2000; Schwartz et al., 2002). Onderzoek over de psychologische impact van genetisch onderzoek vertoont dus nog tegenstrijdigheden, wat het belang van onderzoek naar beïnvloedende factoren onderstreept. Mogelijke beïnvloedende factoren zijn leeftijd, dragerschap, opleidingsniveau en de tijd die verstreken is sinds het onderzoek (Croyle et al., 1997; Tercyak et al., 2001). De rol van coping wordt vermoed, maar onderzoek hieromtrent is schaars en niet eenduidig (Claes et al., 2005a; Dougall et al., 2009). Verder onderzoek naar beïnvloedende factoren is noodzakelijk om deze resultaten te repliceren en andere factoren te identificeren. Het is tevens belangrijk om onderzoek uit te breiden naar mannen, aangezien er weinig geweten is over de impact van genetisch onderzoek en de beïnvloedende factoren in deze populatie (Lodder et al., 2001b).

De emotionele gevolgen van genetisch onderzoek hebben mogelijk ook implicaties voor het medisch handelen. Zo tonen sommige onderzoeken een daling in preventief gedrag na het genetisch onderzoek (Lerman & Croyle, 1996; Schwartz, Rimer, Daly, Sands, & Lerman, 1999),

wat mogelijk een gevolg kan zijn van angst, kankergerelateerde zorgen en vermijdingsgedrag (Kash et al., 1992; Lerman et al., 1993). Verder onderzoek naar de relatie tussen psychologisch welbevinden en medisch handelen is noodzakelijk om deze resultaten te repliceren. Tevens is het van belang om andere beïnvloedende factoren te identificeren.

Het doel van deze studie is om de relatie tussen genetisch onderzoek, het huidige psychologisch welbevinden en beïnvloedende factoren na te gaan bij vrouwelijk en mannelijk presymptomatische *BRCA*-genmutatie dragers en niet-dragers. In tweede instantie wordt het medische handelen onderzocht.

Methode

Deelnemers

Deelnemers werden gerekruteerd via het Centrum Medische Genetica van het Universitair Ziekenhuis Gent (België). Alle Nederlandstalige personen (N=174), die predictief getest werden tussen maart 1997 en november 2004, werden in maart 2005 aangeschreven. Zij ontvingen informatie over het onderzoek, een vragenlijstbundel en een *informed consent*. Indien een antwoord uitbleef, werd na 14 dagen een herinneringsbrief opgestuurd. De response *rate* van deze studie bedraagt 70%. In totaal namen 119 proefpersonen deel aan het onderzoek (leeftijdssrange 20-75). De studie werd goedgekeurd door het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Gent (d.d. 22/5/2005). De deelnemers tekenden een *informed consent*. De data werden anoniem verwerkt. Karakteristieken van de steekproef zijn terug te vinden in Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristieken van de steekproef

	N (%)
<i>Geslacht</i>	
Man	43 (36,1)
Vrouw	76 (63,9)
<i>Leeftijd – M (SD)</i>	41,71 (11,05)
<i>Tijd sinds genetisch onderzoek – M (SD)</i>	35,73 (21,81)
<i>SES</i>	
Lager onderwijs	6 (5,1)
Lager middelbaar onderwijs	15 (12,7)
Hoger middelbaar onderwijs	33 (28)
Hoger onderwijs korte type	32 (27,1)
Hoger onderwijs lange type	10 (8,5)
Universitair onderwijs	22 (18,6)
<i>Mutatie</i>	
Geen mutatie	65 (54,6)
BRCA 1 drager	23 (19,3)
BRCA 2 drager	15 (12,6)
Weet niet meer welke mutatie	16 (13,4)
<i>Burgerlijke status</i>	
Ongehuwd	31 (26,1)
Gehuwd	85 (71,4)
Gescheiden	3 (2,5)
<i>Aantal kinderen</i>	
Geen	25 (21)
1	16 (13,4)
2	41 (34,5)
3	30 (25,2)
>3	7 (5,8)
<i>Kanker sedert het genetische onderzoek</i>	0 (0)

Setting en beleid van het Centrum Medische Genetica

Nadat zij door een familielid op de hoogte gebracht zijn van de aanwezigheid van een *BRCA*-genmutatie in de familie, nemen personen die in aanmerking komen voor een presymptomatisch genetisch onderzoek meestal uit eigen beweging contact op met het centrum om vast te stellen of ze zelf ook drager zijn van een *BRCA*-genmutatie. Tijdens een intakegesprek wordt stilgestaan bij de implicaties van het mogelijke testresultaat, alsook bij de psychologische aspecten die eigen

zijn aan een genetisch onderzoek. De mededeling van het eigenlijke testresultaat vindt meestal plaats binnen vier weken. Tijdens deze bespreking worden niet-dragers gerustgesteld. Zij hoeven geen verdere opvolging. Vrouwelijke dragers kunnen opteren voor preventieve chirurgie en intensieve screening. Voor borstkanker bestaat de screening uit een maandelijks zelfonderzoek (vanaf 18 jaar), een 3 tot 6-maandelijks klinisch onderzoek (vanaf 20 jaar), een jaarlijkse echografie en MRI (vanaf 25 jaar) en een jaarlijkse mammografie (vanaf 35 jaar). Voor eierstokkanker wordt een 6-maandelijks klinisch-gynaecologisch onderzoek, een transvaginale echografie, en een CA-125 bepaling aangeraden (vanaf 35 jaar). Een preventieve bilaterale salpingo-overiëctomie, die eveneens preventief werkt voor borstkanker, wordt actief aangeraden, doch, niet voor de leeftijd van 35 jaar of zolang er een kinderwens is. Een mammeectomie wordt niet actief aangeraden. Voor mannelijke dragers wordt een screening van de prostaat aangeraden (vanaf 40 jaar) en om de 5 jaar een coloscopie (vanaf 50 jaar). Voor mannelijke *BRCA2*-genmutatie dragers wordt ook een jaarlijkse inspectie van de borstmassa aangeraden. Draggers worden aangeraden om contact op te nemen met de huisarts of gynaecoloog om een opvolgingsbeleid uit te stippelen.

Instrumenten

Coping

De coping in reactie op het nieuws dat er een *BRCA*-genmutatie in de familie aanwezig was, werd retrospectief bevraagd met een zelfgeconstrueerde vragenlijst. Voor alle duidelijkheid: coping heeft in dit onderzoek dus geen betrekking op de wijze waarop men met de eigen uitslag van het erfelijkheidsonderzoek (wel of niet dragerschap) is omgegaan. Deze vragenlijst is gedeeltelijk geïnspireerd op de Utrechtse Coping Lijst, (UCL; Schreurs, Willege, Brosschot, Tellegen & Graus, 1993), doch werd specifiek aangepast aan de onderzoeksvraag. Er werden drie soorten

coping bevraagd: emotiegerichte coping, probleemgerichte coping en het zoeken van sociale steun (Stroebe, 2000). De vragenlijst bestaat uit 12 items die beantwoord worden op een vierpuntschaal (0 = 'helemaal niet akkoord' tot 3 = 'helemaal akkoord'). Zeven items bevragen de emotiegerichte coping (bijvoorbeeld 'Ik had het liever niet geweten'), drie items de probleemgerichte coping (bijvoorbeeld 'Ik zocht informatie over het genetisch onderzoek'), en twee items het zoeken van sociale steun (bijvoorbeeld 'Ik zocht steun bij mijn partner, familie en vrienden'). Subschaalscores werden berekend door sommatie van de subschaal items. Indien meer dan 25% van de items niet ingevuld werd, werden de data behandeld als missing.

Psychologisch welbevinden

Het huidige psychologisch welbevinden werd gemeten met de Schok Verwerkings Lijst (SVL; Brom & Kleber, 1985), een Nederlandstalige bewerking van de *Impact of Event Scale* (IES; Horowitz, Wilner & Alvarez, 1979). De IES werd reeds in verscheidene andere studies gebruikt om kankergerelateerde emotionele ontreddering te meten na genetische testing (Croyle et al., 1997; Meiser et al., 2002; Watson et al., 2004). Onderzoek toonde aan dat de IES een betrouwbaar en valide instrument is voor vrouwen met een verhoogd risico op erfelijke borstkanker (Thewes, Meiser & Hickie, 2001). De IES bestaat uit 15 items die peilen naar de impact van een traumatische ervaring. Zeven items bevragen de herbeleving van de gebeurtenis (bijvoorbeeld 'Ik denk eraan zonder dat ik dat wil'), acht items bevragen de vermijding van gedachten en gevoelens over de gebeurtenis (bijvoorbeeld 'Ik probeer het uit mijn herinnering te bannen'). Items worden gescoord op een 4-puntschaal (0 = 'nooit', 1 = 'zelden', 3 = 'soms' en 5 = 'vaak'). Totalscores worden berekend door sommatie van de items en variëren tussen 0 en 75. Hogere scores wijzen op meer emotionele ontreddering. Indien meer dan 25% van de items niet ingevuld werd, werden de data behandeld als missing.

Medisch handelen

Het huidige medisch handelen werd bevraagd met een zelf geconstrueerde vragenlijst. Aan de deelnemers werd gevraagd of ze zich laten opvolgen door een huisarts of een specialist (chirurg, oncoloog, gynaecoloog), en of ze regelmatig onderzoeken naar borstkanker, darmkanker, eierstokkanker, prostaatkanker laten uitvoeren om kanker vroegtijdig op te sporen. Ten slotte werd ook gevraagd of de deelnemers preventieve chirurgie lieten uitvoeren, en werd de aard van deze ingreep bevraagd.

Data-analyse

Data werden geanalyseerd met SPSS 15.0. Eerst werd het verband nagegaan tussen psychologisch welbevinden en mogelijke beïnvloedende factoren. Meer specifiek werd de samenhang tussen psychologisch welbevinden en beïnvloedende categorische factoren (geslacht en dragerschap) nagegaan met verschillende ANOVA's, met als afhankelijke variabele psychologisch welbevinden en als onafhankelijke variabelen geslacht en dragerschap. Verder werd de samenhang tussen psychologisch welbevinden en andere continue variabelen (coping, sociaal economische status (SES), leeftijd, aantal kinderen, en tijd die verstreken is sedert het genetische onderzoek) nagegaan via Pearson correlaties. Om het precieze verband tussen de beïnvloedende variabelen en psychologisch welbevinden na te gaan werd ten slotte een multiple regressie analyse uitgevoerd, met het psychologisch welbevinden als afhankelijke variabele.

Vervolgens werd het verband nagegaan tussen het medische handelen (medische opvolging en preventieve chirurgie) en mogelijke beïnvloedende factoren. Eerst werd het medische handelen in kaart gebracht door middel van descriptieve analyses. Vervolgens werden de variabelen 'medische opvolging' en 'preventieve chirurgie' gecreëerd (medische opvolging = 1, geen medische opvolging = 0; preventieve chirurgie = 1, geen preventieve chirurgie = 0). Voor

beide variabelen werd via een simpele logistische regressie de samenhang met elk van de verschillende beïnvloedende variabelen afzonderlijk nagegaan. Ten slotte werd het precieze verband nagegaan tussen het medische handelen en de beïnvloedende factoren met twee multiple binaire regressies met medische opvolging en preventieve chirurgie als afhankelijke variabelen. Aangezien enkel vrouwen opteerden voor preventieve chirurgie, zullen de uitspraken met betrekking tot deze variabele zich beperken tot vrouwen.

Resultaten

Psychologisch welbevinden en beïnvloedende factoren

Gemiddelden en standaarddeviaties worden weergegeven in Tabel 2. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen dragers van het *BRCA*-mutatie gen en niet-dragers en tussen mannen en vrouwen.

Tabel 2. Gemiddelden (M) en standaarddeviaties (SD) voor psychologisch welbevinden (SVL) voor mannelijke en vrouwelijke *BRCA*-dragere en niet-dragere

Psychologisch welbevinden	Cronbach's α	Range	M (SD)			
			Man		Vrouw	
			Geen drager (N=23)	Drager (N=20)	Geen drager (N=42)	Drager (N=34)
Herbeleving	.89	0-29	3,05 (2,99)	3,90 (4,80)	8,33 (6,65)	10,21 (8,01)
Vermijding	.80	0-35	6,23 (9,13)	3,85 (3,38)	7,14 (6,44)	10,03 (6,67)
SVL Totaalscore	.87	0-47	9,43 (10,75)	7,75 (7,55)	15,52 (11,53)	20,69 (11,50)

Noot: SVL=Schok Verwerkings Lijst

ANOVA's werden uitgevoerd om de invloed van dragerschap en geslacht na te gaan op psychologisch welbevinden (SVL-totaalscore). Resultaten tonen een significant hoofdeffect van geslacht op psychologisch welbevinden ($F(1,107)=20.37$, $p<.001$), wat erop wijst dat

psychologisch welbevinden van vrouwen na het genetisch onderzoek veel lager is dan dat van mannen. Er werd geen hoofdeffect van dragerschap gevonden ($F(1,107)=0.69, p>.10$), wat aangeeft dat psychologisch welbevinden van dragers vergelijkbaar is met dat van niet-dragers. Ten slotte werd er geen significant interactie-effect gevonden van geslacht x dragerschap op psychologisch welbevinden ($F(1,107)=2.64, p>.10$). ANOVA voor de subschalen van de SVL tonen hetzelfde patroon. Er werd echter wel een significant interactie-effect gevonden van geslacht x dragerschap op de subschaal vermijding ($F(1,106)=3.97, p<.05$), dat aantoonde dat vrouwen meer, en mannen minder vermijdingsgedrag vertonen als ze drager zijn dan als ze niet-drager zijn.

Correlaties (Pearson) werden berekend om het verband na te gaan tussen psychologisch welbevinden (SVL-totaalscore) en de variabelen SES, leeftijd, aantal kinderen, tijd sinds het genetische onderzoek, en coping. Analyses toonden aan dat psychologisch welbevinden voornamelijk samenhangt met de wijze waarop gereageerd werd op het nieuws van de aanwezigheid van een *BRCA*-genmutatie in de familie. Opvallend is dat psychologisch welbevinden niet samenhangt met de tijd die verstreken is sedert het genetische onderzoek.

Tabel 3. Gemiddelden (M), standaarddeviaties (SD) en Pearson correlatiecoëfficiënten (r) tussen het psychologische welbevinden zoals gemeten met de SVL en de beïnvloedende factoren.

Variabelen	M(SD)	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Emotionele ontreddeering (SVL totaalscore)	14,45 (11,75)	-	-.13	-.07	.01	-.07	.49***	.40***	.38***
2. SES (opleidingsniveau)	3,77 (1,42)		-	-.23*	.01	-.16	-.26**	-.02	-.08
3. Leeftijd	41,71 (11,05)			-	.49***	.18	-.03	.03	-.10
4. Aantal kinderen	1,82 (1,22)				-	.10	-.08	.02	-.04
5. Tijd sinds het genetische onderzoek	35,73 (21,81)					-	.20*	-.08	.04
6. Emotiegerichte coping	5,34 (3,07)						-	.05	.15
7. Probleemgerichte coping	5,05 (1,91)							-	.45***
8. Sociale steun zoeken	3,17 (1,26)								-

Noot: SVL=Schok Verwerkings Lijst; * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Om het precieze verband na te gaan tussen de beïnvloedende variabelen en psychologisch welbevinden werd een multiple regressie analyse uitgevoerd. Enkel de variabelen die significant samenhangen met psychologisch welbevinden ($p < .05$), of die vanuit theoretisch oogpunt belangrijk geacht worden, werden opgenomen in deze analyses. In de eerste stap werden geslacht en leeftijd ingevoerd. In de tweede stap werd dragerschap opgenomen en in de laatste stap werden de verschillende copingvariabelen toegevoegd. Om effecten van multicollineariteit te vermijden werden alle onafhankelijke variabelen gecentreerd. Resultaten worden weergegeven in Tabel 4. Psychologisch welbevinden was lager bij vrouwen, dragers en personen die een emotiegerichte of probleemgerichte copingstijl hanteerden in reactie op de aanwezigheid van een *BRCA*-genmutatie in de familie.

Tabel 4. Resultaten hiërarchische regressie analyse met als afhankelijke variabele psychologisch welbevinden (SVL) en als voorspellers geslacht, leeftijd, dragerschap en coping

Criterion variabele	Stap	Voorspellers	β	R^2_{Change}	Adj. R^2
Emotionele ontredde (SVL)	1	Geslacht	.20*	.15***	.13***
		Leeftijd	-.06		
	2	Dragerschap	.15*	.03	.15***
	3	Emotiegerichte coping	.43***	.30***	.45***
		Probleemgerichte coping	.23**		
		Sociale steun zoeken	.16		

Noot: SVL= Schok Verwerkings Lijst; De gestandaardiseerde beta's (β) van de laatste stap worden weergegeven; R^2_{Change} = Hoeveelheid verklaarde variantie van het model in vergelijking met het voorgaande model, Adj. R^2 = Hoeveelheid verklaarde variantie van het model, aangepast voor de populatie, * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Medisch handelen en beïnvloedende factoren

Het medisch handelen werd in kaart gebracht aan de hand van descriptieve analyses (Tabel 5).

Resultaten toonden aan dat 96,4% van de dragers zich laat opvolgen. Mannelijke dragers laten zich vaker opvolgen door de huisarts dan vrouwelijke dragers ($\chi^2(1)=13.71$, $p < .001$), die zich

vaker laten opvolgen door een gynaecoloog ($\chi^2(1)=36.45$, $p<.001$) en oncoloog ($\chi^2(1)=4.02$, $p<.05$). Er is geen verschil tussen mannelijke en vrouwelijke dragers in de mate van opvolging door een chirurg ($\chi^2(1)=0.18$, $p>.05$). Niet-dragers laten zich significant minder vaak opvolgen dan dragers ($\chi^2(1)=6.19$, $p<.05$). De opvolging gebeurt nooit door een oncoloog of chirurg. Mannelijke niet-dragers laten zich significant vaker opvolgen door een huisarts dan vrouwelijke niet-dragers ($\chi^2(1)=20.15$, $p<.001$), die zich vaker laten opvolgen door een gynaecoloog ($\chi^2(1)=31.88$, $p<.001$). Niet-dragers opteren significant minder voor preventieve chirurgie dan dragers ($\chi^2(1)=20.60$, $p<.001$).

Tabel 5. Karakteristieken van het medische handelen voor mannelijke en vrouwelijke *BRCA*-genmutatie dragers en niet-dragers

	Drager			Niet-drager		
	Man (N=20)	Vrouw (N=34)	Totaal Dragers (N=54)	Man (N=23)	Vrouw (N=42)	Totaal Niet- draggers (N=65)
<i>Medische opvolging</i>						
Ja	90%	100%	96,3%	65,2%	90,5%	81,5%
Nee	10%	0%	3,7%	34,8%	9,5%	18,5%
<i>Opvolging door</i>						
Gynaecoloog	5,6%	91,2%	61,5%	0%	84,2%	60,4%
Huisarts	83,3%	29,4%	48,1%	100%	31,6%	50,9%
Oncoloog	5,6%	29,4%	21,2%	0%	0%	0%
Chirurg	5,6%	8,8%	7,7%	0%	0%	0%
<i>Soort opvolging</i>						
Onderzoek borstkanker	38,9% ¹	91,2%	73,1%	6,7%	92,1%	67,9%
Onderzoek ovariumkanker	-	76,5%	76,5%	-	42,1%	42,1%
Onderzoek darmkanker	35,3%	5,9%	15,7%	6,7%	2,6%	3,8%
Onderzoek prostaatkanker	52,9%	-	52,9%	13,3%	-	13,3%
<i>Preventieve chirurgie</i>						
Bilaterale salpingo- ovariëctomie	0%	50,0%	31,5%	0%	2,4%	1,5%
Bilaterale mammectomie	0%	35,3%	35,3%	-	2,4%	2,4%
	0%	38,2%	24,1%	0%	0%	0%

¹ Indien enkel rekening gehouden wordt met mannen met een *BRCA2* mutatie, laat 62,5% onderzoeken voor borstkanker uitvoeren.

Om de relatie na te gaan tussen het medische handelen en de beïnvloedende factoren werd een simpele logistische regressie uitgevoerd. Odds-ratio's en betrouwbaarheidsintervallen worden weergegeven in Tabel 6. Resultaten toonden aan dat medische opvolging groter is bij vrouwen, dragers, personen met minder kinderen en personen die een probleemgerichte copingstijl hanteerden in reactie op de aanwezigheid van een *BRCA*-genmutatie in de familie. Medische opvolging is positief gerelateerd aan de mate van emotionele ontreddeering. De keuze voor preventieve chirurgie wordt uitsluitend bepaald door het dragerschap. Opvallend is dat noch het medische handelen noch de keuze voor preventieve chirurgie samenhangt met de tijd die verstreken is sedert het genetische onderzoek.

Tabel 6. Simpele binaire logistische regressies met als criteriumvariabelen medische opvolging en preventieve chirurgie

Criteriumvariabele	Voorspellers	OR	CI
Medische opvolging	Geslacht (vrouw 1)	5.46**	1.59-18.67
	Leeftijd	1.00	0.95-1.05
	SES	1.08	0.72-1.60
	Dragerschap (drager 1)	5.89*	1.26-27.60
	Aantal kinderen	0.41**	0.23-0.75
	Tijd sinds genetisch onderzoek	0.99	0.96-1.01
	Sociale steun	1.38	0.88-2.16
	Probleemgerichte coping	1.49*	1.08-2.06
	Emotiegerichte coping	1.21	0.97-1.51
	Emotionele ontreddeering	1.14*	1.02-1.27
Preventieve chirurgie	Leeftijd	1.02	0.97-1.07
	SES	0.78	0.54-1.13
	Dragerschap (drager 1)	41.00**	5.05-333
	Aantal kinderen	0.97	0.63-1.47
	Tijd sinds genetisch onderzoek	1.00	0.98-1.02
	Sociale steun	0.96	0.63-1.44
	Probleemgerichte coping	1.28	0.95-1.73
	Emotiegerichte coping	0.98	0.83-1.17
	Emotionele ontreddeering	1.03	0.98-1.08

Noot: OR=Odds Ratio; CI=95% betrouwbaarheidsinterval; Preventieve chirurgie heeft enkel betrekking op vrouwen; *p<.05; **p<.01.

Om het precieze verband na te gaan tussen het medisch handelen en de mogelijke beïnvloedende factoren werden twee multiple binaire regressie analyses uitgevoerd met medische opvolging en preventieve chirurgie als afhankelijke variabelen. Enkel de variabelen waarvan de simpele logistische regressies aantoonde dat ze significant samenhangen met deze variabelen ($p < .05$), alsook de variabelen die vanuit theoretisch standpunt belangrijk geacht worden, werden in het model opgenomen. Voor medische opvolging werd een model getoetst met geslacht, dragerschap, aantal kinderen, de verschillende copingvormen en psychologisch welbevinden. Resultaten toonden aan dat het percentage correcte voorspellingen op basis van dit model 93,3% bedraagt, wat hoger is dan het percentage correcte voorspellingen op basis van het nulmodel (90,4%). De log-likelihood statistiek (-2LL) van het model is 30.31, de Nagelkerke R^2 is .62. De Hosmer and Lemeshow test is niet significant ($\chi^2(8)=0.85, p > .10$), wat aantoont dat het model goed past bij de data. Resultaten toonden aan dat vrouwen zich vaker laten onderzoeken dan mannen ($OR=52.83, p < .05$). Draggers laten zich vaker onderzoeken dan niet-dragers ($OR=33.22, p < .05$). Personen met minder kinderen ($OR=0.24, p < .05$) en personen die in reactie op de aanwezigheid van een *BRCA*-genmutatie in de familie meer reageerden met probleemgerichte coping ($OR=3.06, p < .05$) laten zich eveneens vaker opvolgen. Emotionele ontredde, emotiegerichte en sociale coping dragen niet significant bij tot het model ($p > .05$).

Voor preventieve chirurgie werd een model getoetst met dragerschap, de verschillende copingvormen en psychologisch welbevinden. Het percentage correcte voorspellingen op basis van dit model is 80,0%, wat hoger is dan het percentage correcte voorspellingen op basis van het nulmodel (72,3%). De Hosmer and Lemeshow test is niet significant ($\chi^2(7)=4.63, p > .10$), wat aantoont dat het model goed past bij de data. De log-likelihood statistiek van het model is 48.66 (Nagelkerke $R^2=.51$). Dit toont aan dat er nog ongekennde variabelen eveneens een rol spelen in het voorspellen van de keuze voor preventief chirurgisch ingrijpen. Enkel de variabele

dragerschap leverde een significante bijdrage ($OR=39.87$, $p<.01$), waarbij dragers vaker kiezen voor preventieve chirurgie dan niet-dragers.

Discussie

Deze studie had als doel om psychologisch welbevinden na presymptomatisch genetisch testonderzoek en de beïnvloedende factoren na te gaan. Daarnaast werd het medische handelen in kaart gebracht. Genetische onderzoek blijkt van invloed op psychologisch welbevinden op langere termijn. Het huidige psychologisch welbevinden is lager bij vrouwen, dragers, en personen die in reactie op de aanwezigheid van een *BRCA*-genmutatie in de familie een probleem- of emotiegerichte copingstijl hanteerden. Medische opvolging is groter bij vrouwen, dragers, personen met minder kinderen, en personen die een probleemgerichte copingstijl hanteerden. De keuze voor preventieve chirurgie wordt uitsluitend beïnvloed door het dragerschap.

Het psychologisch welbevinden van vrouwen na genetisch onderzoek is lager dan dat van mannen, doch, de emotionele ontreddeering die vrouwen ervaren neemt gemiddeld geen klinische vormen aan (Horowitz et al., 1979). De emotionele ontreddeering in het huidige onderzoek is te vergelijken met die in het onderzoek van Meiser et al. (2002), doch, ligt hoger dan die in ander onderzoek (Claes et al., 2005a). Dit wijst erop dat genetisch onderzoek wel degelijk een negatieve invloed kan hebben op psychologisch welbevinden. Deze bevinding ondersteunt ander onderzoek dat eveneens een negatieve invloed van genetisch onderzoek aantoonde op psychologisch welbevinden (Audrain et al., 1997; Kash et al., 1992; Lodder et al., 2001a). Aangezien het genetisch onderzoek in de huidige studie gemiddeld drie jaar geleden plaatsvond, tonen de resultaten van dit onderzoek tevens aan dat emotionele ontreddeering ook op langere

termijn kan blijven bestaan, of na een initiële daling terug kan stijgen over tijd. Voor deze laatste hypothese kan eveneens bevestiging gevonden worden in het onderzoek van Van Oostrom et al. (2003), die zowel bij dragers als niet-dragers na een follow-up periode van vijf jaar een toename vinden van depressie en angst. Een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn dat personen die zich laten testen, naarmate de tijd verstrijkt, geconfronteerd worden met andere leden in de familie die de ziekte krijgen of hieraan sterven, wat de eigen angst en onzekerheid zou kunnen voeden en een negatieve invloed kan hebben op het psychologische welbevinden. Deze hypothese vraagt echter verder onderzoek. Mannen vertonen minder emotionele ontreddeering na genetisch onderzoek dan vrouwen, doch hun scores liggen wel hoger dan de scores in het onderzoek van Lodder et al. (2001b). Verschillen kunnen mogelijk het gevolg zijn van het tijdstip waarop de emotionele ontreddeering gemeten werd. In de studie van Lodder et al. (2001b) werd de emotionele ontreddeering direct na het genetische onderzoek gemeten, terwijl in de huidige studie het genetische onderzoek gemiddeld drie jaar geleden plaats vond. Dit zou erop kunnen wijzen dat er ook voor mannen een afname is in psychologisch welbevinden over de tijd. Een mogelijke verklaring kan zijn dat mannen naarmate de tijd verstrijkt vaker geconfronteerd worden met kanker bij hun dochter(s) - die het gen van hun vader kunnen erven - en worstelen met schuldgevoelens of angst over de toekomst van hun (andere) dochter(s), wat een negatieve impact kan hebben op psychologisch welbevinden. Ook deze hypothese dient echter verder onderzocht te worden.

Psychologisch welbevinden werd tevens beïnvloed door dragerschap, waarbij dragers meer emotionele ontreddeering ervaren dan niet-dragers. Dit is in lijn met ander onderzoek (Croyle et al., 1997; Lodder et al., 2001a; Smith et al., 2008; Tercyak et al., 2001; Watson et al., 2004). Het huidige onderzoek toont echter aan dat ook niet-dragers emotionele ontreddeering kunnen ervaren op langere termijn. Het psychologisch welbevinden van niet-dragers ligt in deze

studie immers lager dan in ander onderzoek, dat meestal de impact op kortere termijn naging (Claes et al., 2005a; Lodder, 2001a; Meiser et al., 2002). Het is dus mogelijk dat de initiële opluchting en geruststelling verdwijnt op lange termijn. Dit kan tevens een verklaring vormen voor het medische opvolgingsgedrag van niet-dragers. Hoewel het risico van niet-dragers gelijk is aan het populatierisico laten zij meer preventieve onderzoeken voor borst- en ovariumkanker uitvoeren dan de algemene populatie, wat een teken van onzekerheid en angst kan zijn. Op basis van deze bevindingen zou het aangewezen zijn om ook bij niet-dragers psychologische begeleiding te voorzien op langere termijn. Deze begeleiding richt zich best ook op de risicoperceptie bij niet-dragers om deze bij te sturen om zo overconsumptie van preventieve onderzoeken te vermijden.

Ten slotte wordt psychologisch welbevinden beïnvloed door de wijze waarop men reageert op het nieuws dat er een *BRCA*-genmutatie aanwezig is in de familie. Hoe meer men een probleemgerichte copingstijl hanteerde, hoe lager het psychologische welbevinden op langere termijn. Mogelijk gebruikt men probleemgerichte coping om controle over het probleem te krijgen en is deze strategie minder effectief in situaties die oncontroleerbaar zijn (Dougall et al., 2009). De kans om kanker te krijgen is echter oncontroleerbaar. Dit besef kan duidelijker worden over tijd, wat vooral bij personen met een probleemgerichte copingstijl kan leiden tot een lager psychisch welbevinden. Preventieve onderzoeken kunnen een subjectief gevoel van controle installeren, een gedrag waarvan de huidige studie aantoont dat dit ook vaker gesteld wordt door personen die een probleemgerichte copingstijl hanteerden. Ten slotte hangt het psychologische welbevinden op langere termijn samen met de mate waarin men een emotiegerichte copingstijl hanteerde. Emotiegerichte coping, zoals in onze studie gemeten, omvat elementen van vermijdende coping. Eerder onderzoek vond een positieve relatie tussen het gebruik van vermijdende coping en *distress* na genetisch onderzoek (Dougall et al., 2009; Pieterse et al.,

2007). Onze studie ligt hiermee in dezelfde lijn als eerder onderzoek en toont bovendien aan dat coping ten tijde van het genetisch onderzoek niet alleen een invloed kan hebben op psychologisch welbevinden op korte termijn (Tercyak et al., 2001; Dougall et al., 2009), maar ook op lange termijn. Concluderend kan gesteld worden dat zowel een ontkenning van het probleem, alsook een (te) sterke gerichtheid op het probleem een negatieve invloed lijkt te hebben op psychologisch welbevinden op langere termijn. Verder onderzoek over de relatie tussen coping en psychologisch welbevinden na predictief genetisch onderzoek is echter nodig om deze bevindingen te ondersteunen.

Wat het medisch handelen betreft, toont deze studie aan dat meer dan 80% van de dragers en niet-dragers zich laat opvolgen door een huisarts of specialist, waarbij dragers zich significant meer laten opvolgen dan niet-dragers. Draggers laten zich het vaakst opvolgen door een huisarts (vooral mannen) of gynaecoloog (vooral vrouwen). Deze geslachtsverschillen zijn eveneens aanwezig voor niet-dragers. Vrouwelijke dragers houden zich over het algemeen goed aan het opvolgingsbeleid, een bevinding die in lijn ligt met ander onderzoek (Claes et al., 2005b). Bij mannen is er wat betreft het preventieve onderzoeksbeleid nog ruimte voor verbetering. Preventieve onderzoeken voor darm- en prostaatkanker worden slechts door een derde tot de helft van de mannelijke dragers uitgevoerd. Lagere opvolgingspercentages voor borstkanker kunnen mogelijk verklaard worden door het feit dat mannen veel minder kans hebben om borstkanker te ontwikkelen, waardoor ze door hun arts minder aangespoord worden om deze onderzoeken uit te voeren, of hiertoe zelf minder de noodzaak zien. Bovendien hangt er nog steeds een taboesfeer rond borstkanker bij mannen, die ervoor kan zorgen dat mannen zich schamen om dergelijk onderzoek uit te voeren. Ook het ontbreken van eenduidige medische richtlijnen voor borstkankerscreening bij mannen, alsook het gebrek aan een adequaat technisch onderzoek - naar analogie met het mammografisch screeningsonderzoek bij vrouwen - draagt hier ongetwijfeld toe

bij. Sensibilisering voor preventief onderzoek kan eventueel door de huisarts gebeuren, aangezien uit dit onderzoek gebleken is dat mannen daar het vaakst een beroep op doen. De medische opvolging wordt ten slotte beïnvloed door het aantal kinderen, wat enigszins een verrassende bevinding is. Het uitvoeren van het preventiebeleid is tijdrovend en het zou kunnen dat personen met meerdere kinderen hiervoor minder tijd kunnen vrijmaken. Het kan belangrijk zijn om hier als arts alert voor te zijn en eventuele oplossingen aan te bieden.

Ten slotte toonden resultaten aan dat preventieve chirurgie enkel voorkwam bij vrouwen en uitsluitend bepaald werd door het dragerschap. Een derde van de vrouwelijke dragers opteerde voor een profylactische bilaterale mammectomie, eenzelfde aantal voor een bilaterale salpingo-overiëctomie. Deze cijfers zijn vergelijkbaar met de cijfers uit het onderzoek van Watson et al. (2004), doch zijn veel lager dan deze uit andere onderzoeken (Meijers-Heijboer et al., 2000; Van Oostrom et al., 2003). Toekomstig onderzoek zal moeten aantonen of er naast het dragerschap nog andere beïnvloedende factoren een rol spelen bij de keuze voor preventieve chirurgie bij vrouwen, aangezien nog een groot deel van de variantie onverklaard blijft.

Dit onderzoek kent enkele sterke punten. Zo werd gebruik gemaakt van een steekproef van uitsluitend presymptomatische *BRCA*-genmutatie dragers en niet-dragers en werden in dit onderzoek eveneens mannen betrokken. Daarnaast richt deze studie zich ook op de langetermijngevolgen van genetisch onderzoek. Deze studie kent echter ook enkele tekortkomingen. Zo werd de coping ten tijde van het genetisch onderzoek op een retrospectieve manier bevraagd, wat de kans op geheugenbias vergroot. Deelnemers rapporteerden echter over een welbepaalde persoonlijk relevante gebeurtenis, wat deze kans verkleint. Bovendien was er bij de proefpersonen een grote heterogeniteit in de tijd die verlopen was sedert het genetisch onderzoek wat mogelijk een invloed kan hebben op de resultaten, al werd hier bij de analyses rekening mee gehouden. Psychologisch welbevinden noch medische opvolging en de keuze voor

preventieve chirurgie bleken samen te hangen met de tijd die verstreken is sedert het genetische onderzoek. Vervolgens is er nood aan replicatieonderzoek in een gelijkaardige context, aangezien het moeilijk is om de resultaten van dit onderzoek te vergelijken met andere landen en culturen die mogelijk verschillende richtlijnen kennen inzake opvolging en organisatie van de gezondheidszorg. Omdat het onderzoek uitgevoerd werd nadat het genetisch onderzoek plaatsvond, is er niets geweten over het emotionele welbevinden van de respondenten voor het genetisch onderzoek. Toekomstig onderzoek zorgt best ook voor een baseline in psychologisch welbevinden.

Dankwoord

De auteurs danken Karen Lambert voor het verzamelen van de data.

Literatuur

Antoniou, A., Pharoah, P.D., Narod, S., Risch, H.A., Eyfjord, J.E., Hopper, J.L. et al. (2003). Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *American Journal of Human Genetics*, 72, 1117–1130.

Audrain, J., Schwartz, M.D., Lerman, C., Hughes, C., Peshkin, B.N., & Biesecker, B. (1997). Psychological distress in women seeking genetic counseling for breast-ovarian cancer risk: The contributions of personality and appraisal. *Annals of Behavioral Medicine*, 19, 370–377.

Baum, A., Friedman, A.L., & Zakowski, S. (1997). Stress and genetic testing for disease risk. *Health Psychology*, 16, 8-19.

Braithwaite, D., Emery, J., Walter, F., Provost, A.T., & Sutton, S. (2006). Psychological impact of genetic counseling for familial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 96, 122–133.

Brom, D., & Kleber, R.J. (1985). De Schok Verwerkings Lijst. *Nederlands Tijdschrift voor Psychologie*, 40, 164-168.

Burke, W., Daly, M., Garber, J., Botkin, J., Kahn, M.J.E., Lynch, P., et al. (1997). Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer: *BRCA1* and *BRCA2*. *JAMA*, 277, 997-1003.

Butow, P.N., Lobb, E.A., Meiser, B., Barratt, A., & Tucker, K.M. (2003). Psychological outcomes and risk perception after genetic testing and counseling in breast cancer: a systematic review. *The Medical Journal of Australia*, 178, 77-81.

Claes, E., Evers-Kiebooms, G., Denayer, L., Decruyenaere, M., Boogaerts, A., Philippe, K. et al. (2005a). Predictive genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer: psychological distress and illness representations one year following disclosure. *Journal of Genetic Counseling*, 14, 349-363

Claes, E., Evers-Kiebooms, G., Decruyenaere, M., Denayer, L., Boogaerts, A., Philippe, K. et al. (2005b). Surveillance behavior and prophylactic surgery after predictive testing for hereditary breast/ovarian cancer. *Behavioral Medicine*, 31, 93-105.

Coyne, J.C., Benazon, N.R., Gaba, C.G., Calzone, K., & Weber, B.L. (2000). Distress and psychiatric morbidity among women from high-risk breast and ovarian cancer families. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 864-874.

Croyle, R.T., Smith, K.R., Botkin, J.R., Baty, B., & Nash, J. (1997). Psychological responses to *BRCA 1* mutation testing: preliminary findings. *Health Psychology*, 16, 63-72.

Dougall, A.L., Smith, A.W., Somers, T.J., Posluzny, D.M., Rubinstein, S.W., & Baum, A. (2009). Coping with genetic testing for breast cancer susceptibility. *Psychosomatic Medicine*, 71, 98-105.

Fasouliotis, S.J., & Schenker, J.G. (2000). BRCA1 and BRCA2 gene mutations: decision-making dilemmas concerning testing and management. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 55, 373-384.

Ford, D., Easton, D., Stratton, M., Narod, S., Goldgar, D., Devilee, P., et al. (1998). Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *American Journal of Human Genetics*, 62, 676-689

Hartmann, L.C., Sellers, T.A., Schaid, D.J., Frank, T.S., Soderberg, C.L., Sitta, D.L., et al. (2001). Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 93, 1633-1637.

Horowitz, M.J., Wilner, N., & Alvarez, W. (1979). Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosomatic Medicine*, 41, 209-218.

Kash, K.M., Holland, J.C., Halper, M.S., & Miller, D.G. (1992). Psychological distress and surveillance behaviors of women with a family history of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 84, 27-30.

Lerman, C. (1997). Psychological aspects of genetic testing: introduction to the special issue. *Health Psychology*, 16, 3-7.

Lerman, C., & Croyle, R.T. (1996). Emotional and behavioural responses to genetic testing for susceptibility to cancer. *Oncology*, 10, 191-199.

- Lerman, C., Daly, M., Sands, C., Balshem, A., Lustbader, E., Heggant, T. et al. (1993). Mammography adherence and psychological distress among women at risk for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 85, 1074–1080.
- Lodder, L., Frets, P.G., Trijsburg, R.W., Meijers-Heijboer, E.J., Klijn, J.G.M., Duivenvoorden, H.J., et al. (2001a). Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result. *American Journal of Medical Genetics*, 98, 15-24.
- Lodder, L., Frets, P.G., Trijsburg, R.W., Tibben, A., Meijers-Heijboer, E.J., Duivenvoorden, H.J., et al. (2001b). Men at risk of being a mutation carrier for hereditary breast/ovarian cancer: an exploration of attitudes and psychological functioning during genetic testing. *European Journal of Human Genetics*, 9, 492-500.
- Meiser, B., Butow, P., Friedlander, M., Barratt, A., Schnieden, V., Watson, M., et al. (2002). Psychological impact of genetic testing in women from high-risk breast cancer families. *European Journal of Cancer*, 38, 2025-2031.
- Meijers-Heijboer, E.J., Verhoog, L.C., Brekelmans, C.T.M., Seynaeve, C., Tilanus-Linthorst, M.M.A., Wagner, A. et al. (2000). Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The Lancet*, 355, 2015-2020.
- Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P. A., Harshman, K., Tavtigian, S., et al. (1994). A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266, 66-71.
- Pieterse, K., van Dooren, S., Seynaeve, C., Bartels, C.C.M., Rijsburger, A.J., de Koning, H.J. et al. (2007). Passive coping and psychological distress in women adhering to regular breast cancer surveillance. *Psycho-Oncology*, 16, 851–858.

Rebbeck, T.R., Lynch, H.T., Neuhausen, S.L., Narod, S.A., Van't Veer, L., Garber, J.E., et al. (2002). Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *The New England Journal of Medicine*, 346, 1616–1622.

Scheuer, L., Kauff, N., Robson, M., Kelly, B., Barakat, R., Satagopan, J., et al. (2002). Outcome of Preventive Surgery and Screening for Breast and Ovarian Cancer in BRCA Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 1260-1268.

Schreurs, P.J.G., Willege, G.V.D., Brosschot, J.F., Tellegen, B., & Graus, G.H.M. (1993). *Handleiding Utrechtse Coping Lijst UCL* (herziene versie). Lisse: Swets & Zeitlinger.

Schwartz, M.D., Peshkin, B.N., Hughes, C., Main, D., Isaacs, C., & Lerman, C. (2002). Impact of BRCA1/BRCA2 mutation testing on psychologic distress in a clinic-based sample. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 514-520.

Schwartz, M.D., Rimer, B.K., Daly, M., Sands, C., & Lerman, C. (1999). A randomized trial of breast cancer risk counseling: The impact on self-reported mammography use. *American Journal of Public Health*, 89, 924-926.

Smith, A.W., Dougall, A.L., Posluszny, D.M., Somers, T.J., Rubinstein, W.S., & Baum, A. (2008). Psychological distress and quality of life associated with genetic testing for breast cancer risk. *Psycho-Oncology*, 17, 767–773.

Stroebe, W. (2000). Chapter 7. Moderators of stress-health relationship. In W. Stroebe (Ed.), *Social Psychology and health* (pp. 236-266). Philadelphia: Open University Press.

Tavtigian, S., Simard, J., Rommens, J., Couch, F., Shattuck-Eidens, D., Neuhaussen, S., et al. (1996). The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genetics*, 12, 333-337.

Tercyak, K.P., Lerman, C., Peshkin, B.N., Hughes, M., Main, D., Isaacs, C., et al. (2001). Effects of coping style and BRCA 1 and BRCA 2 test results on anxiety among women participating in genetic counseling and testing for breast and ovarian cancer risk. *Health Psychology, 20*, 217-222.

Thewes, B., Meiser, B., & Hickie, I.B. (2001). Psychometric properties of the impact of event scale amongst woman at increased risk for hereditary breast cancer. *Psycho-Oncology, 10*, 459-468.

Van Oostrom, I., Meijers-Heijboer, H., Lodder, L.J., Duivenvoorden, H.J., van Gool, A.R., Seynaeve, C., et al. (2003). Long-term psychological impact of carrying a BRCA ½ mutation and prophylactic surgery: a 5- year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology, 21*, 3867-3874.

Van Sprundel, T.C., Schmidt, M.K., Rookus, M.A., Brohet, R., van Asperen, C.J., Rutgers E.J., et al. (2005). Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer, 93*, 287-292.

Watson, M., Foster, C., Eeles, R., Eccles, D., Ashley, S., Davidson, R., et al. (2004). Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre clinical cohort. *British Journal of Cancer, 91*, 1787-1794.

Wooster, R., & Stratton, M.R. (1995). Breast cancer susceptibility: A complex disease unravels. *Trends in Genetics, 11*, 3-5.